

[Sm] = SmCl₃ · 6H₂O;

X = O (I, III); X = S (II, IV); R' = *cyclo*-C₆H₁₁; *t*-Bu; HO(CH₂)₂; *i*-Pr

Таким образом, реакция циклоаминометилирования первичных алкиламинов с помощью *N,N'*-бис[(диметиламино)метил]-(тио)карбамидов с участием Sm-содержащих катализаторов может быть с успехом использована для селективного синтеза 5-алкил-1,3,5-триазиан-2-онов и 5-алкил-1,3,5-триазиан-2-тионов.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проекты 11-03-00101-а, 11-03-97011-р_Поволжье_а).

СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ 2-МЕТОКСИЭСТРАДИОЛА КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ВЕЩЕСТВ

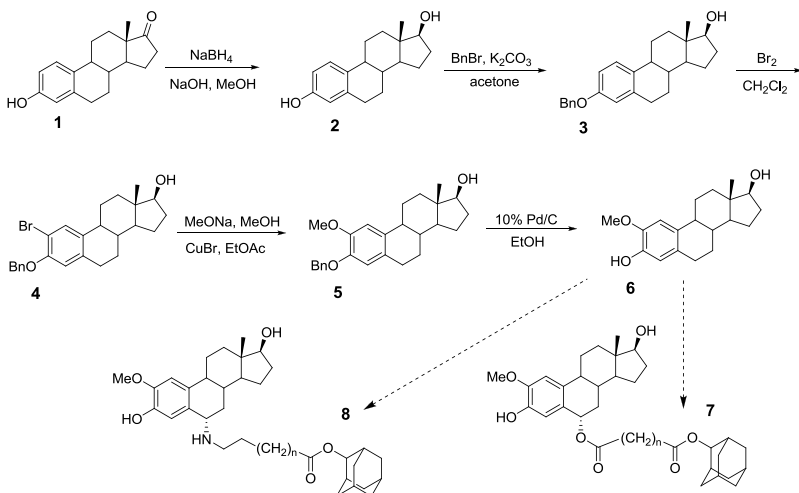
Глазкова Я.С., Нуриева Е.В., Зефирова О.Н.

Московский государственный университет

119991, г. Москва, Ленинские горы, д. 1

В рамках исследований по синтезу необычных аналогов известного противоопухолевого препарата колхицина в 2011 году был получен его конъюгат с адамантаном [1]. Это соединение проявило высокую цитотоксичность по отношению к клеткам карциномы легких A549 и необычный механизм действия на микротубулярную сеть. Задачей данного исследования явилась разработка схем синтеза аналогов указанного конъюгата, в которых колхициновая группировка заменена фрагментом другого вещества с противоопухолевой активностью – 2-метоксиэстрадиола.

Синтезы целевых соединений осуществляли по представленной общей схеме:



В ходе первых пяти стадий по оптимизированной нами методике [2] был получен 2-метоксиэстрадиол, модифицированный далее по положению С6 с образованием соответствующего кетона. Присоединение линкера с адамантаном к этой стероидной структуре осуществляли с помощью реакции этерификации. Основной проблемой в синтезе конъюгата со сложноэфирной связью (соединение 7) стала его малая устойчивость из-за склонности к реакциям элиминирования.

Аналог соединения-лидера с присоединением перемычки через аминогруппу (структура 8) получали реакцией восстановительного аминирования из кето-производного 2-метоксиэстрадиола. Однако и в этом случае проблема малой устойчивости сохранилась, что потребовало тщательного подбора необходимых в ходе синтеза защитных групп.

1. Zefirova O.N., Nurieva E.V., Shishov D.V., Baskin I.I., Fuchs F., Lemcke H., Schröder F., Weiss D.G., Zefirov N.S., Kuznetsov S.A. Synthesis and SAR requirements of adamantane–colchicine conjugates with both microtubule depolymerizing and tubulin clustering activities. //Bioorg. Med. Chem., 2011, 19, P. 5529–5538.

2. Xin M., You Q., Xiang H. An efficient, practical synthesis of 2-methoxyestradiol.// Steroids, 2010, 75, P. 53–56.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований и Российской Академии наук.